



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

OGGETTO: Richiesta parere aggiornato ISS a seguito di ordinanza Tar Lazio – 4 (Ordinanze Tar Lazio n. 12908/2023; n. 13479/2023; n. 14100/2023; n. 13869/2023). – (Prot. DGDMF 99742 del 05.12.2023) (Prot. ISS - 56629 del 06.12.23 e 57068 del 07.12.2023) – (Prot. 19901 del 07.05.2024) (Prot n. 20524 del 10.05.2024)

In riferimento a quanto in oggetto si riporta di seguito il parere richiesto.

1. Identificazione del quesito.

Il Ministero della Salute ha indirizzato all'Istituto Superiore di Sanità una richiesta di parere relativamente alle composizioni per uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis. Nel dettaglio il Ministero ha richiesto "a codesto istituto di porre in essere le attività valutative di propria competenza al fine di rendere un dettagliato parere sulle composizioni per uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis, aggiornato alle più recenti evidenze scientifiche, tenendo conto in particolare di quanto riportato nell'ordinanza del TAR Lazio n. 12908/2023 [...] e di ogni altro elemento conoscitivo di natura tecnico scientifica che codesto Istituto riterrà utile e pertinente al fine di supportare l'azione amministrativa di questo Ministero".

2. Background

La richiesta da parte del Ministero nasce a seguito del parere del Tar Lazio che, con l'ordinanza n. 12908/2023, ha accolto l'annullamento, previa sospensione dell'efficacia, del decreto del Ministero della Salute 7 agosto 2023, pubblicato in G.U. n. 194 del 21/08/2023. Il decreto del Ministero riguardava la Revoca del decreto 28 ottobre 2020 di «Sospensione dell'entrata in vigore del decreto 1° ottobre 2020, recante: "Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis"».

Nel dettaglio il Tar del Lazio ha richiamato il parere del 6 novembre 2020, reso dall'Istituto Superiore di Sanità su richiesta del Ministero della Salute, nel quale si legge che *"ad oggi gli studi a disposizione genericamente raccomandano l'uso di dosi minime e sotto controllo medico per la valutazione costo/beneficio. Le revisioni della letteratura prese in considerazione non forniscono informazioni sugli effetti secondari (es. sonnolenza, effetti psicotropi) in funzione delle differenti dosi, né delle sue diverse modalità di assunzione (via orale, inalatoria), né dell'età, genere e caratteristiche fisiopatologiche del consumatore."* In base a questo il TAR del Lazio ha concluso che *"la motivazione resa a supporto del D.M. gravato appare... non sufficientemente chiara in ordine al dirimente profilo degli "accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di cui ai criteri indicati all'art. 14, co.1, lett. f) punto 1) del D.P.R. n. 390 del 1990". D.P.R. n. 390 del 1990"*.



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

3. Pareri precedenti

Al fine di riassumere il contesto di riferimento si richiamano i precedenti pareri da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, del Consiglio Superiore di Sanità e dell'AIFA, resi al Ministero della Salute che ha successivamente emanato il decreto del 7 agosto 2023 (G.U. n. 194 del 21/08/2023) con cui di fatto si è provveduto "all'inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis", ha tenuto conto di diversi pareri e disposizioni eseguiti nel corso del periodo 2020-2021 nonché del testo unico del DPR 309/90.

- a) Parere dell'Istituto Superiore di Sanità del 28.05.2020 e parere del Consiglio Superiore di Sanità del 04.08.2020: entrambi favorevoli all'inserimento delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis nella tabella dei medicinali di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 309/1990, con relativo regime di fornitura tramite Ricetta non ripetibile (RNR);
- b) Parere dell'Istituto Superiore di Sanità del 06.11.2020: nel quale «*in conclusione, per rispondere al quesito del DGFDM 67528 del 23.10.2020, si sottolinea che ad oggi gli studi a disposizione genericamente raccomandano l'uso di dosi minime e sotto il controllo medico per la valutazione del rapporto rischio/beneficio. Le revisioni della letteratura prese in considerazione non forniscono informazioni sugli effetti secondari (es. sonnolenza, effetti psicotropi) in funzione delle differenti dosi, né delle sue diverse modalità di assunzione (via orale, inalatoria), né dell'età, genere e caratteristiche fisiopatologiche del consumatore*» e che ha confermato quanto già espresso con il parere del 28 maggio 2020.
- c) Parere dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 19.03.2021: nel quale la medesima agenzia ribadisce che il cannabidiolo sia a tutti gli effetti una sostanza attiva ai sensi dell'art.1, lettera b-bis del decreto legislativo 219/2006 e, facendo riferimento alle evidenze scientifiche risultanti dagli studi clinici disponibili per il medicinale "Epidiolex", riferisce che non è possibile stabilire una dose minima terapeutica per il cannabidiolo.



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

4. Dati e documenti utilizzati per la stesura del parere

Al fine di rendere un dettagliato nuovo parere “*sulle composizioni per uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis, aggiornato alle più recenti evidenze scientifiche*”, sono stati consultati diversi documenti, atti normativi attualmente in vigore, nonché studi di letteratura e banche dati nazionali e internazionali. Tutti i riferimenti sono riportati nella bibliografia come parte integrante del presente parere. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza dei prodotti contenenti cannabidiolo sono stati consultati i sistemi di farmacovigilanza e di fitosorveglianza attivi rispettivamente a livello europeo e nazionale. L’approfondimento ha in particolare riguardato la consultazione dei database volti alla raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a seguito dell’assunzione di prodotti contenenti cannabidiolo. Per i dati relativi a farmaci autorizzati e disponibili in commercio è stato utilizzato il sistema europeo EudraVigilance, mentre per i preparati galenici magistrali a base di Cannabis contenenti cannabidiolo è stato utilizzato il Sistema Italiano di Fitosorveglianza (attraverso la piattaforma Vigierbe) coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità, secondo quanto stabilito dal Decreto del Ministero della Salute del 09.11.2015 (GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. 279. 30-11-2015)

5. Discussione

La discussione è stata suddivisa in punti al fine di agevolare la lettura e fornire un quadro chiaro del contesto, sia dal punto di vista normativo (nazionale ed europeo), volto ad inquadrare l’uso delle composizioni per uso orale a base di cannabidiolo, sia da un punto di vista di evidenze scientifiche di letteratura a supporto della caratterizzazione della qualità e della sicurezza di tali prodotti.

5.1 Cannabidiolo

Il cannabidiolo (o CBD) è un fitocannabinoido lipofilo ad azione farmacologica che può essere ottenuto per estrazione dalla pianta di *Cannabis sativa* L. oppure sintetizzato chimicamente. Nelle piante di *Cannabis sativa* L., il CBD è il secondo maggiore componente farmacologicamente attivo e rappresenta fino al 40% dell’estratto della pianta di cannabis. Mentre il primo componente attivo, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), presenta attività psicotropa con potenziale d’abuso e dipendenza, per il CBD ad oggi sono presenti evidenze contrastanti sulla sua attività psicotropa [1-6]. Tale sostanza possiede attività miorilassanti, anticonvulsivanti, ansiolitiche, analgesiche ed antipsicotiche [7-10] che ne suggeriscono un potenziale uso nel trattamento di diverse patologie. Tali effetti sono riconducibili all’interazione del CBD con diversi recettori presenti nel cervello, intestino, cuore, muscoli, ossa, tessuto adiposo e sistema endocrino. Tuttavia, l’esatta dinamica dei meccanismi di azione, così come della effettiva efficacia e sicurezza del CBD nel trattamento di molteplici condizioni cliniche non è stata ancora confermata in studi preclinici e trial clinici.

Oltre al CBD e al THC, nelle piante di *Cannabis sativa* L. sono stati identificati circa 170 diversi fitocannabinoidi come il cannabicromene (CBC), il cannabigerolo (CBG), il cannabinolo (CBN), e diversi altri composti biologicamente attivi, quali acidi grassi omega-3, vitamine, terpeni e flavonoidi [11,12]. La quantità di CBD e altri fitocannabinoidi è genericamente più alta nelle foglie e nelle infiorescenze, bassa negli steli e



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

nelle radici e praticamente assente nei semi [11]. L'estrazione del CBD dalla pianta di *Cannabis sativa* L. può avvenire mediante diverse tecniche estrattive, ognuna delle quali determinerà uno specifico profilo dei fitocannabinoidi estratti (CBD, THC e altri cannabinoidi) in base al materiale di partenza utilizzato (i.e. varietà e parte della pianta usata) e della procedura usata (solventi, temperatura e pressione usate...) [13-15], pertanto quando il CBD deriva da un processo di estrazione della Cannabis Sativa L. non è possibile ottenerlo come composto puro completamente isolato seppure le materie prime ad uso farmaceutico riportino solo minimi quantitativi di contaminanti e altri cannabinoidi (per es. l'Epidiolex® contiene una concentrazione seppur minima di THC pari a 0,01% w/v).

Dal punto di vista metabolico le due isoforme citocromiali, CYP2C19 e CYP3A4, sono i principali responsabili della trasformazione del CBD in due principali metaboliti, il 7-OH-CBD e il 7-COOH-CBD, eliminati principalmente tramite feci e urine. Poiché l'isoforma CYP3A4 è coinvolta anche nel metabolismo del THC, la concomitante presenza di CBD e THC può determinare un'interazione farmacocinetica tra le due sostanze includendo un aumento nei livelli plasmatici di THC, e quindi un potenziamento dei suoi effetti [16-19]. Sebbene alcuni studi abbiano investigato e dimostrato l'esistenza di tale interazione tra CBD e THC, i risultati ottenuti sono discordanti e possono essere ascrivibili alle diverse vie, dosi e *timing* di somministrazione delle due sostanze. Di tale interazione si deve tenere conto nel caso del CBD ottenuto per estrazione dalla pianta, in quanto, come precedentemente detto, non è possibile escludere la presenza di minimi quantitativi di altri cannabinoidi, incluso THC. Il CBD è in grado di inibire numerose isoforme del citocromo P450 coinvolto nel metabolismo epatico di diverse sostanze farmacologicamente attive (i.e. benzodiazepine), aumentando così il rischio di tossicità e di effetti avversi nel consumatore che assuma CBD senza controllo medico insieme ad altre sostanze farmacologicamente attive.

5.2 Composizioni per uso orale a base di cannabidiolo estratto da Cannabis, Normativa vigente in Italia e Convenzioni internazionali

Essendo una sostanza lipofila il CBD è praticamente insolubile in acqua, pertanto, le preparazioni sono costituite da una componente alcolica o oleosa. Gli "oli di CBD" sono costituiti da CBD generalmente estratto dalle foglie e/o dalle infiorescenze della canapa e un olio vegetale (di canapa, oliva, canola, girasole...). È fondamentale sottolineare che tali preparazioni non includono gli "oli di canapa" che sono invece oli ottenuti dalla spremitura dei semi delle piante di canapa, e hanno un contenuto praticamente nullo in CBD [11] ed altri fitocannabinoidi (come per esempio il THC) mentre sono ricchi in aminoacidi e sono una fonte di molti nutrienti, tra cui vitamine (come C, E e B6), macro e microelementi (ad esempio, Ca, Fe e Mg), acidi grassi, tocoferoli e antiossidanti (come acidi fenolici, flavonoidi e carotenoidi) [20-23]. Generalmente gli "oli di canapa" sono commercializzati come alimenti, cosmetici, prodotti naturali per la salute e prodotti veterinari. In Italia per la pianta *Cannabis Sativa* L., il *semen* e l'*oleum* che, come anticipato, non contengono CBD, sono presenti nell'allegato "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del DM del 9 luglio 2012 "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali" (G.U. 21-7-2012 serie generale n. 169).



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

Il primo riferimento normativo per le composizioni di cannabis è con il DM del 23 gennaio 2013 (GU Serie Generale n.33 del 08-02-2013), dove i “*Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)*” sono stati inseriti nella Tabella dei medicinali alla sezione B del DPR 309/90. Ciò in accordo alla Convenzione Unica (CU) sugli stupefacenti del 1961, un trattato internazionale che vieta la produzione e il commercio di specifiche sostanze stupefacenti, che ha definito il termine «cannabis» nell’articolo 1, paragrafo 1, lettera b), come “le sommità fiorite o fruttifere della pianta di cannabis (esclusi i semi e le foglie che non siano uniti agli apici), la cui resina non sia stata estratta, qualunque sia la loro applicazione”. Nella tabella I di detta CU figurano, la cannabis, la resina di cannabis, nonché gli estratti e le tinture di cannabis.

È opportuno ribadire che il D.P.R 9 ottobre 1990, n. 309 recante il “*Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza*” e sue successive modifiche ed integrazioni, classifica le sostanze stupefacenti e psicotrope in cinque tabelle. Nelle prime quattro (Tabelle I, II, III e IV) trovano collocazione le sostanze con potere tossicomane ed oggetto di abuso, anche a scopo ludico o ricreativo, presenti nel mercato illecito, in ordine decrescente di potenziale d’abuso e capacità di indurre dipendenza. La quinta è anche detta “*Tabella dei medicinali*” e riporta le sostanze che hanno attività farmacologica che sono usate in terapia. Tale Tabella è suddivisa a sua volta in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D ed E in cui sono distribuiti i medicinali in conformità ai criteri per la formazione delle Tabelle di cui all’art.14 dello stesso DPR; in ciascuna di queste sezioni le sostanze sono inserite in ordine decrescente di potenziale d’abuso e capacità di indurre dipendenza. L’articolo 13, al comma 2 specifica che “Le tabelle (...) devono contenere l’elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche”.

Nel mese di gennaio 2019, a livello internazionale, a seguito di una revisione critica della cannabis da parte del Comitato di esperti sulla tossicodipendenza dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO Expert Committee on Drug Dependence (ECDD)), l’OMS ha presentato alla Commissione per le droghe narcotiche delle Nazioni Unite (United Nations Commission on Narcotic Drugs, CND) delle raccomandazioni sulla cannabis e sulle sostanze a essa correlate. Il 2 dicembre 2020 la CND ha dato seguito a tali disposizioni [24]:

- Approvazione della raccomandazione dell’OMS di eliminare la cannabis e la resina di cannabis dalla Tabella IV della Convenzione del 1961 (raccomandazione 5.1): La cannabis e la resina di cannabis sono eliminate dalla Tabella IV della Convenzione del 1961 ma rimangono nella Tabella I della Convenzione del 1961 e quindi soggette a tutti i livelli di controllo della Convenzione del 1961 (decisione 63/17)
- Non Approvazione della raccomandazione dell’OMS di eliminare gli estratti e le tinture di cannabis dalla Tabella I della Convenzione del 1961 (raccomandazione 5.4) (decisione 63/19)
- Non Approvazione della raccomandazione dell’OMS di aggiungere una nota a piè di pagina alla voce cannabis e resina di cannabis presente nella Tabella I della Convenzione del 1961 con il seguente testo:



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

"Le preparazioni contenenti prevalentemente cannabidiolo e non più dello 0,2% di delta-9-tetraidrocannabinolo non sono sottoposte a controllo internazionale" (raccomandazione 5.5) (decisione 63/19)

Agli articoli 2 e 13, il D.P.R 309/90 prevede che il Ministero della Salute provveda, in conformità ai criteri di cui all'art.14, al completamento e all'aggiornamento delle Tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope, sentito il parere dell'Istituto Superiore di Sanità e del Consiglio Superiore di Sanità. Tenendo conto di quanto disposto dal sopra citato articolo, e dalle disposizioni della CND, l'Istituto Superiore di Sanità (il 28.05.2020) e il Consiglio Superiore di Sanità (il 04.08.2020) hanno espresso parere favorevole all'inserimento delle "composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis nella tabella dei medicinali di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 309/1990, con relativo regime di fornitura tramite Ricetta non ripetibile (RNR)".

Attualmente, in un contesto normativo europeo, il CBD, inteso come sostanza alimentare, non ha trovato approvazione dalla Commissione Europea (CE). La CE ha infatti considerato il CBD come un nuovo alimento (Novel Food) ai sensi della legislazione UE 2015/2283, cioè una sostanza che non sia stata utilizzata come alimento o ingrediente alimentare prima del 15 maggio 1997. Considerando quindi che la comparsa di effetti avversi non è accettabile negli alimenti e che il CBD non ha registrato una storia significativa di consumo, la CE ha chiesto all'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) di esprimere il proprio parere sulla sicurezza del CBD per l'uomo come Novel Food. Il 7 luglio 2022 l'EFSA ha pubblicato un documento [25], redatto dal Gruppo di esperti scientifici dell'EFSA sulla nutrizione, i nuovi alimenti e gli allergeni alimentari, in cui riassume lo stato delle conoscenze sulla sicurezza del consumo di CBD sottolineando l'esistenza di diverse lacune e significative incertezze. Il gruppo di esperti scientifici ha concluso che al momento non è possibile stabilire la sicurezza del CBD come Novel Food. Quindi, allo stato attuale, a livello europeo le prove derivanti da studi clinici sull'uomo non sono sufficienti o idonei a supportare l'autorizzazione di prodotti alimentari contenenti CBD [26]. Ciò è naturalmente valido anche in Italia dove attualmente non è ammesso alcun alimento (inteso anche come integratore alimentare, additivo alimentare ecc.) contenente CBD e di conseguenza non è ammesso alcun prodotto a base di CBD, diverso da quelli farmaceutici, da assumersi per via orale. È importante sottolineare che in Italia in conformità alla normativa europea di competenza del Ministero delle politiche alimentari, agricole e forestali, la Legge 2 dicembre 2016, n. 242 "Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa" (GU Serie Generale n.304 del 30 12 2016) consente di coltivare le varietà di canapa iscritte nel "Catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole", ai sensi dell'articolo 17 della direttiva 2002/53/CE del Consiglio, del 13 giugno 2002. L'art. 2 della Legge 242/2016 stabilisce tuttavia che la coltivazione di tali varietà di canapa è lecita esclusivamente per la produzione di fibre o per altri usi industriali, diversi dall'uso farmaceutico, in applicazione della normativa di settore. Si precisa che inoltre l'art. 2, della Legge 242/2006, al comma 2, lettera a) stabilisce che dalle varietà di canapa ammesse alla coltivazione, sia possibile ottenere alimenti e cosmetici prodotti esclusivamente nel rispetto delle discipline dei rispettivi settori. Come precedentemente affermato, il CBD si trova principalmente nelle foglie e nelle infiorescenze della pianta, e non nelle fibre e nei semi [11] pertanto, tale disposizione non può essere applicata ai prodotti contenenti CBD.



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

5.3 *Prodotti contenenti composizioni a base di cannabidiolo estratto da Cannabis disponibili in commercio in Italia*

5.3.1 Medicinali con AIC.

In Italia esistono due medicinali contenenti CBD, il Sativex® e l'Epidiolex®. Il primo medicinale è uno spray per mucosa orale che contiene estratti di cannabis approvato nel 2013 per alleviare i sintomi di rigidità muscolare o "spasticità" nella Sclerosi Multipla. Ogni singola applicazione spray da 100 microlitri contiene: 2,7 mg di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e 2,5 mg di cannabidiolo (CBD) da Cannabis sativa L. (100 microlitri di spray contengono fino a 0,04 g di etanolo) [27]. Attualmente il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare di volta in volta (RNRL), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 18 novembre 2019. Determina n. DG 1704/2019). (19A07524) (GU Serie Generale n.283 del 03-12-2019).

Di più recente commercializzazione è l'Epidiolex®, una soluzione orale di CBD estratto da Cannabis sativa L. al 10% del principio attivo CBD (100 mg/mL in 79 mg di etanolo anidro, 736 mg di olio di sesamo raffinato e 0,0003 mg di alcol benzilico e 0,01% w/v di THC), commercializzato sul territorio nazionale a seguito della determina AIFA (Agenzia italiana del Farmaco) n. DG/688/2021 del 10 Giugno 2021, pubblicata con Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n.149, del 24 Giugno 2021. Il medicinale è soggetto a prescrizione (a seguito di diagnosi e piano terapeutico) medica limitativa (RNRL), da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo, neuropsichiatra infantile (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 5 settembre 2022. (Determina n. 593/2022). (22A05145) (GU Serie Generale n.215 del 14-09-2022)). Il farmaco ha l'indicazione, in associazione alla benzodiazepina clobazam (presente nella Tabella dei medicinali, sezione B del DPR 309/90 e ss.mm.ii.), per il trattamento delle crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) o a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età, che non rispondono ai consueti trattamenti farmacologici. Il farmaco è entrato in commercio in Italia per effetto dell'autorizzazione dell'EMA (European Medicine Agency, Agenzia Europea dei Medicinali) tramite procedura centralizzata con decisione 6893 del 19 settembre 2019. Come riportato dall'EMA, in base alla valutazione del rapporto beneficio/rischio [28], l'assunzione di Epidiolex® non è scevra da effetti avversi; tuttavia gli effetti o "rischi" indesiderati si bilanciano con gli effetti desiderati o "benefici" e per tale motivo è stata concessa l'autorizzazione per le patologie sopra riportate. Nel dettaglio, dalla scheda tecnica del farmaco vengono riportati eventi neurologici quali sonnolenza e sedazione più comuni durante le fasi iniziali del trattamento (anche in parte dovute alla terapia concomitante con clobazam). Inoltre, altre sostanze con effetto depressivo sul SNC, come l'alcol, possono potenziare la sonnolenza e la sedazione. In aggiunta vengono riportati come eventi "comuni" anche disturbi psichiatrici, tra cui irritabilità e aggressività [29]. Inoltre, tra le informazioni riportate in scheda tecnica e sul foglio illustrativo, particolare attenzione è posta sulle interazioni di tipo farmacocinetico con altri farmaci in quanto il CBD è substrato di diverse isoforme citocromiali che agiscono sul metabolismo anche di altre molecole farmacologicamente attive (caffaina, omeprazolo, morfina,



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

simvastatina, bupropione, efavirenz, warfarin, repaglinide, ivermectina e antibiotici) [29,30] e ciò è in linea con evidenze di letteratura [31]. Lo stesso RCP del farmaco riporta che il cannabidiolo ha un basso potenziale di abuso rispetto a dronabinolo (THC di sintesi) e alprazolam. Ciò è stato evidenziato in uno studio sul potenziale abuso nell'uomo in cui la somministrazione acuta di cannabidiolo a consumatori adulti, non dipendenti, di sostanze stupefacenti a dosi terapeutiche e sovraterapeutiche ha prodotto risposte positive trascurabili nelle scale che misuravano il livello soggettivo di gradimento della droga (Drug Liking) e di probabilità di riassumere la droga (Take Drug Again).

Nel mese di aprile 2023, il Comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) dell'EMA ha valutato la proposta da parte dell'azienda produttrice di una modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Epidyolex® con la stessa indicazione ma senza l'associazione obbligatoria con il clobazam. L'Agenzia ha ritenuto che i benefici di Epidyolex®, se utilizzato senza clobazam, non siano stati dimostrati in modo convincente. Inoltre, non sono stati presentati nuovi dati clinici e le nuove analisi fornite non sono state ritenute sufficientemente affidabili o solide per dimostrare l'efficacia di Epidyolex® da solo. Pertanto, la nuova autorizzazione non è stata concessa e l'Epidyolex® al momento continua ad essere usato esclusivamente in associazione al clobazam nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut e della sindrome di Dravet [32].

5.3.2 Medicinali galenici magistrali.

Il CBD conforme alle GMP (Good Manufacturing Practices) [33] e prodotto da officine autorizzate dall'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) [34] può essere anche utilizzato come materia prima per l'allestimento in farmacia di preparazioni galeniche magistrali, ai sensi dell'Art. 5 della Legge 94/98 che, in generale, si può applicare a tutti i preparati a base di cannabis medicinale. Ciò è possibile solo dietro presentazione di una ricetta medica "Non Ripetibile" (RNR) riferita ad un singolo paziente della validità di 30 giorni. Naturalmente nel caso di tali prescrizioni e preparazioni galeniche magistrali dovranno essere applicate anche le altre disposizioni normative vigenti di riferimento, più restrittive della L 94/98, tra cui quelle relative ai medicinali stupefacenti (DPR 309/90 e ss.mm.ii).

5.3.3 Prodotti non farmaceutici.

In Italia il CBD è presente in prodotti a libera vendita su mercato telematico o in negozi specializzati (es. cannabis shops) di diverse tipologie, quali infiorescenze, olii, cristalli, creme ad uso topico e liquidi per sigarette elettroniche. Sebbene in Italia non siano ammessi prodotti alimentari contenenti CBD, è possibile reperirli su mercato telematico, anche nazionale (biscotti, cioccolato, chewing-gum, caramelle, etc etc...). Per tali prodotti a libera vendita, inclusi i prodotti alimentari, il divieto di consumo per via orale non viene chiaramente ed espressamente specificato né nelle schede telematiche che accompagnano e descrivono il prodotto, né in etichetta, in cui sono presenti solo le diciture "per ricerca", "per uso tecnico", "prodotto da collezione", "non destinato ad uso umano" o "prodotto cosmetico". Al contrario, l'assunzione per via orale spesso viene palesemente suggerita negli stessi siti ed il consumatore potrebbe non essere a conoscenza del rischio associato al consumo orale di prodotti contenenti CBD, così come del contenuto qualitativo e



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

quantitativo del prodotto e di eventuali effetti avversi dovuti ad un consumo non controllato, anche potenzialmente riconducibili agli effetti che il CBD esercita sul metabolismo di altre sostanze attive che il consumatore assume e farmaci [19, 35-38]. Le affermazioni associate ai prodotti a base di CBD possono indurre i consumatori a rimandare o posticipare il consulto con un medico, e quindi l'accesso ad una corretta diagnosi e ad un trattamento adeguato.

A causa della mancanza di regolamentazione per tali prodotti *borderline*, non sono obbligatori controlli analitici, il che porta all'incertezza sulla composizione e sulla qualità dei prodotti offerti ai consumatori. In tali prodotti, il contenuto in CBD può essere fino a 10 volte superiore rispetto al prodotto farmaceutico Epidyolex®. Alla rapida crescita e diffusione dei prodotti a libero mercato contenenti CBD osservata negli ultimi anni in tutto il mondo, ha contribuito il fatto che sui siti web l'utilizzo di questi prodotti, e più genericamente del CBD, venga descritto come benefico per numerose condizioni, quali ad esempio dolore, disturbi del sonno, stati ansiosi e disturbi digestivi. Come precedentemente esposto, l'esatta dinamica dei meccanismi di azione, così come della effettiva l'efficacia e la sicurezza del CBD nel trattamento di molteplici condizioni cliniche deve essere ancora confermata da studi e trial clinici [1-6]. Per questo motivo attualmente a livello europeo il CBD è considerato come Novel Food e non è ancora stato approvato come ingrediente di alimenti (per esempio integratori alimentari) [26]. Peraltro, a livello nazionale non è stato approvato l'uso di CBD come additivo alimentare in ambito veterinario [39].

5.4 Problemi di Qualità e Sicurezza dei preparati a base di CBD

5.3.1 Problemi di Qualità

Secondo la normativa nazionale vigente i prodotti farmaceutici, sia essi utilizzati come materie prime per l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali sia come medicinali di tipo industriale, devono rispondere a rigide norme di qualità tra cui le NBP (Norme di Buona Preparazione) [40,41] e le GMP [33,34]. Per quanto riguarda invece i prodotti non farmaceutici a base di CBD presenti sul mercato non esiste una normativa a garanzia di un attento controllo di qualità da parte delle aziende produttrici. La più recente letteratura scientifica internazionale riporta diversi studi che analizzano prodotti di libero mercato contenenti CBD esaminando la corrispondenza tra il contenuto in CBD ottenuto analiticamente con quello dichiarato in etichetta, così come il contenuto in THC, la presenza di eventuali contaminanti o sostanze non dichiarate in etichetta. In ciascuno studio, riassunto brevemente di seguito con alcuni dati principali, emerge una incongruenza tra quanto dichiarato nelle etichette e quanto invece riscontrato all'interno dei prodotti a seguito di riscontro analitico di laboratorio che, in alcuni casi, ha rilevato quantità non trascurabili di THC. Nel dettaglio, in uno studio di Johnson e collaboratori [42], il THC è stato identificato in 52 "oli di CBD" (65%) su 80 prodotti analizzati di 51 diversi marchi acquistati online o in negozi. Nessuno dei prodotti analizzati dichiarava in etichetta la presenza di THC o la possibilità di contenerne. Per questi prodotti la concentrazione media di THC è risultata essere 0.620 mg/mL, circa 28 volte superiore al prodotto di controllo (Epidyolex®, 0.022 mg/mL). Uno studio che ha coinvolto 500 oli di cannabis di libero mercato in Argentina ha messo in



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

evidenza che nel 76.5% dei prodotti analizzati era presente THC non dichiarato però in etichetta. Inoltre solo il 29.8% dei prodotti dichiarava in etichetta la presenza di CBD, risultato però presente nel 70.5% dei prodotti [43]. In un altro studio di Johnson e collaboratori, sono stati analizzati 80 “oli di CBD” di libero mercato (44 acquistati da siti online, 36 da negozi di varia tipologia) trovando che solo il 54% presentava una concentrazione di CBD corrispondente a quella dichiarata in etichetta, mentre 31% dei prodotti conteneva più del 110% della concentrazione di CBD dichiarata e nel restante 15% dei prodotti la concentrazione di CBD era inferiore al 90% di quella dichiarata in etichetta [44]. Un altro recente studio ha analizzato la concentrazione di CBD in 13 tinture acquose, 29 oli, 10 liquidi per sigarette elettroniche e 11 bevande di 40 diversi marchi acquistati online, rilevando che nel 92% dei prodotti la concentrazione di CBD rilevata è inferiore a quella dichiarata in etichetta [45].

Centocinque (105) prodotti di libero mercato ad uso topico (lozioni e cerotti) acquistati online (n. 60) e in negozi (n.45) sono stati analizzati in uno studio di Spindle e collaboratori; la concentrazione di CBD corrispondeva a quella dichiarata in etichetta solo nel 24% dei prodotti mentre era inferiore o superiore rispettivamente nel 58% e 18% dei prodotti analizzati. Inoltre in 37 prodotti (35% dei prodotti totali) è stato identificato anche il THC (inferiore allo 0.3%): 4 erano etichettati come “privi di THC” e 19 non riportavano THC in etichetta [46]. Miller e collaboratori hanno analizzato diversi prodotti di libero mercato contenenti CBD (oli, bevande, cerotti transdermici e prodotti edibili) riscontrando che solo per il 36.36% degli oli, il 7.14% delle bevande e il 33% dei restanti prodotti, il contenuto in CBD corrispondeva a quanto dichiarato in etichetta [47].

In definitiva negli studi considerati, i prodotti analizzati nella maggior parte dei casi non corrispondevano a quanto dichiarato in etichetta. L'inadeguatezza delle informazioni sull'etichetta rappresenta pertanto un chiaro rischio per il consumatore, che può andare incontro ad un consumo involontario e/o eccessivo di THC e di CBD, con conseguenze sulla sua salute e/o sulla sua vita (risultati di test antidroga, doping sportivo, eventi avversi, sviluppo di dipendenza, ecc...) [48,49].

La letteratura riporta il caso di una donna di 94 anni che ha sviluppato una encefalopatia acuta dopo aver consumato biscotti preparati in casa dai suoi parenti usando un olio di CBD di libera vendita (etichettato come “CBD puro”); le analisi hanno permesso di identificare il THC nelle urine del soggetto [50].

Duecentodue (202) prodotti a base di CBD (n.100 tinture, n.48 caramelle gommose, n. 34 prodotti da svapo e n.20 prodotti ad uso topico) sono stati recentemente analizzati da Gidal e collaboratori; il 74% dei prodotti si discostava di almeno il 10% dalle indicazioni del CBD riportate sull'etichetta [51]. Sebbene il THC sia stato rilevato solo sporadicamente e a basse concentrazioni, è stato possibile identificare la presenza di altri contaminanti; nel 21,8% dei prodotti sono stati rilevati metalli pesanti, in particolar modo piombo e nell'89,6% dei prodotti sono stati rilevati solventi residui, con le concentrazioni più alte riportate per esano, m/p-xilene, metanolo e o-xilene. Su 232 pesticidi analizzati, 26 sono stati trovati in 30 prodotti. Inoltre, il 3% dei metalli pesanti, l'1% dei solventi residui e l'1% dei pesticidi ha violato >1 la soglia normativa.



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

Il rischio associato al consumo di prodotti non regolamentati etichettati come CBD include anche la potenziale adulterazione di tali prodotti con i cannabinoidi sintetici, un gruppo di sostanze psicoattive di natura sintetica in grado di mimare gli effetti del THC ma con effetti più potenti, responsabili di numerosi casi di intossicazione e decesso in Europa e nel mondo [52,53].

Cinquantadue (52) casi di intossicazione identificati tra ottobre 2017 e gennaio 2018 nello Utah (USA) sono stati collegati al consumo (per via orale 17.6%, come liquido di sigaretta elettronica 72.5%) di prodotti etichettati come CBD. Nei nove prodotti utilizzati dai soggetti coinvolti e successivamente analizzati, è stata riscontrata la presenza di un cannabinoide sintetico e non di CBD. Otto (8) dei nove prodotti erano etichettati come "Yolo CBD oil" e non riportavano informazioni sul produttore o sugli ingredienti [54, 55]. Un soggetto di età pediatrica affetto da crisi epilettiche è stato ricoverato in ospedale con delirio, agitazione, stato mentale depresso, tachicardia e midriasi dopo 9 giorni di consumo di un olio di CBD di libero mercato acquistato online che è risultato essere adulterato con il cannabinoide sintetico AB-FUBINACA [56].

La letteratura scientifica internazionale riporta un caso di intossicazione in un uomo di 56 anni, che aveva consumato due confezioni di caramelle gommosi al CBD, per un totale di 370 mg di CBD (la dose riportata sulla confezione era di 30 mg di CBD per caramella) in quanto, in base alle informazioni riportate sulla confezione, riteneva che i prodotti fossero sani e sicuri e quindi non credeva che potessero avere effetti avversi [57].

Considerando la possibilità della libera circolazione delle merci e/o di reperire i prodotti tramite canali di vendita non controllati o verificati quali ad esempio siti internet, è verosimile che i consumatori possano trovarsi ad assumere prodotti a base di CBD in modo improprio e senza una supervisione medica, con il rischio che tali prodotti contengano anche THC, contaminanti e/o sostanze psicoattive sintetiche. È quindi di fondamentale importanza che tali prodotti siano regolamentati e che le etichette dei prodotti forniscano informazioni chiare e accurate sul contenuto di CBD e sulle corrette modalità di utilizzo per consentire al consumatore di essere accuratamente informato anche nel rispetto delle disposizioni nazionali vigenti che attualmente non consentono l'assunzione di prodotti contenenti CBD per via orale se non utilizzati come medicinali.

5.3.2 Problemi di Sicurezza

I dati di letteratura più aggiornati alle ultime evidenze scientifiche a livello internazionale provengono da una revisione del 2023 di Gingrich e collaboratori dove sono state riportate le informazioni relative ai potenziali rischi per la salute nella popolazione generale associati al consumo orale di CBD [58]. Gli effetti riportati comprendono alterazioni nel peso degli organi, tossicità a livello riproduttivo e dello sviluppo (compresi effetti sullo sviluppo neuronale e mortalità embrio-fetale), epatotossicità, immunosoppressione (inclusa linfocitotossicità), mutagenicità e genotossicità, effetti sugli enzimi metabolizzatori del fegato e sulle proteine di trasporto dei farmaci. Sebbene per alcuni studi siano attualmente disponibili solo dati da modelli animali, gli effetti riportati sollevano preoccupazioni significative per l'uso del CBD (in prodotti di



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

consumo orale) da parte della popolazione generale. Un altro studio di recente pubblicazione [59], ha analizzato i dati raccolti nella banca dati europea EudraVigilance sulle sospette reazioni avverse (SAR, suspected adverse reactions) ai prodotti contenenti CBD nel periodo 2017-2022, analizzandoli per età, sesso del paziente, tipo di reazioni avverse, indicazioni per l'uso e farmaci concomitanti. Le SAR gravi rappresentavano il 18,9% di tutti gli eventi avversi legati al consumo di prodotti contenenti CBD ed erano più frequenti negli uomini e negli adulti e, in misura minore, nei bambini (3-11 anni). Nel 38,8% dei casi il consumo dei prodotti contenenti CBD è avvenuto per il trattamento dell'epilessia. Gli effetti avversi più frequenti sono stati: disturbi mentali, disturbi epatici e aggravamento dell'epilessia preesistente. I farmaci o le sostanze più frequentemente associati alle SAR sono stati gli antiepilettici clobazam e acido valproico, seguiti dalla cannabis. I risultati dello studio suggeriscono che è necessario adottare precauzioni e un'adeguata sorveglianza degli effetti avversi quando si consumano prodotti contenenti CBD.

È stata anche effettuata un'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse attraverso i due sistemi di monitoraggio attualmente disponibili in Europa e in Italia rispettivamente il sistema di farmacovigilanza che raccoglie dati relativi a farmaci attraverso la piattaforma EudraVigilance e il sistema italiano di fitosorveglianza che raccoglie le segnalazioni relative a preparati galenici magistrali a base di cannabis ad uso medico. È importante evidenziare che le sospette reazioni avverse in quanto tali non sono necessariamente correlate o provocate dal medicinale, e non sempre il principio attivo è effettivamente causa dell'effetto osservato. Tuttavia, è opportuno e necessario raccogliere queste informazioni per le autorità europee che possono utilizzarle per riesaminare la sicurezza di un medicinale o di un principio attivo.

Eudravigilance è la banca dati europea per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai medicinali che sono autorizzati, o che sono oggetto di studio attraverso trial clinici, nell'Area Economica Europea (European Economic Area – EEA). Il sistema è operativo dal dicembre 2001 e consultabile tramite una dashboard con dati aggregati pubblici [60]. È stata quindi effettuata un'analisi dei dati di tutte le segnalazioni raccolte dal sistema che è stata incentrata esclusivamente sulle segnalazioni che riportavano tra i prodotti sospetti Epidiolex® o Cannabidiolo. Dal momento che il medicinale Sativex® contiene anche il THC è stato escluso dalle analisi in quanto non sarebbe stato possibile attribuire esclusivamente al CBD né le reazioni avverse segnalate né identificare un profilo di rischio. Per la voce "Epidiolex®" vengono riportati un totale di 266 casi tra gli Stati della EEA, di cui 21 segnalati dall'Italia (circa l'8% dei casi totali), che si posiziona al quarto posto dopo Francia (primo posto con 98 casi, 36,8%), Germania (secondo posto con 75 casi, 28,2%) e Spagna (terzo posto con 28 casi, 10,5%). Per la voce "Cannabidiolo" vengono riportati un totale di 719 casi, relativamente ai paesi inclusi nell'EEA di cui 42 segnalati dall'Italia (circa il 6% dei casi totali nell'EEA), che quindi si posiziona al quarto posto tra gli Stati della EEA dopo Francia (primo posto con 361 casi, 50%), Germania (secondo posto con 104 casi, 14,4%) e Regno Unito (terzo posto con 101 casi, 14,0%).

Il decreto del 9 novembre 2015 sull'uso medico della cannabis prevede che *"nell'ambito delle attività del Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS), il monitoraggio della sicurezza sarà effettuato attraverso la raccolta delle*



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

segnalazioni di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione delle preparazioni magistrali a base di cannabis, secondo le procedure del sistema di fitosorveglianza, informando l'Ufficio centrale stupefacenti della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della salute". Dal tale monitoraggio, che viene eseguito semestralmente tramite l'espletamento delle attività del sistema di fitosorveglianza, non emergono particolari segnali di allarme per tali preparazioni. Anche in questo caso è opportuno sottolineare che l'analisi dei dati si è incentrata esclusivamente sulle segnalazioni che riportavano tra i prodotti sospetti "Cannabidiolo" o "CBD", dal momento che le preparazioni galeniche magistrali a base di cannabis contengono principalmente il THC, queste sono state escluse dalle analisi in quanto non sarebbe stato possibile attribuire esclusivamente al CBD né le reazioni avverse segnalate né identificare un profilo di rischio. Dal 2015 al 28 febbraio 2024 sono pervenute al sistema di fitosorveglianza solo due segnalazioni di sospette reazioni avverse attribuibili all'assunzione di preparati a base di CBD, in particolare in entrambe le segnalazioni era indicata l'assunzione di prodotti contenenti "olio di CBD al 5%". Tali segnalazioni rappresentano poco meno dell'1% delle segnalazioni relative a preparazioni galeniche a base di cannabis, tutte contenenti varie concentrazioni di THC e di CBD (201 segnalazioni totali). In tale contesto le informazioni disponibili sono insufficienti per definire un profilo di rischio di tali prodotti e non permettono di identificare segnali di allarme. Non si esclude comunque che l'assunzione di tali preparati possa portare a dei rischi per la popolazione, pertanto, è opportuno continuare ad effettuare un monitoraggio nel tempo.

6. Conclusione

L'Istituto Superiore di Sanità conferma quanto già esposto nei pareri precedenti e ribadisce che l'uso orale del CBD non è consentito dagli organi competenti europei. Le composizioni orali a base di CBD estratto da Cannabis autorizzate in Italia riguardano esclusivamente prodotti medicinali, e sono quindi soggette al rispetto delle normative vigenti, tra cui il decreto del 7 agosto 2023 (G.U. n. 194 del 21/08/2023) con cui di fatto si è provveduto "all'inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione B, delle composizioni per somministrazione ad uso orale di cannabidiolo ottenuto da estratti di Cannabis".

7. Bibliografia

1. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*. 2023; 28: 3271. doi: 10.3390/molecules28073271.
2. Khalsa JH, Bunt G, Blum K, Maggirwar SB, Galanter M, Potenza MN. Review: Cannabinoids as Medicinals. *Curr Addict Rep*. 2022; 9: 630-646. doi: 10.1007/s40429-022-00438-3
3. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Polizio AH, Abbate A, Toldo S, Mezzaroma E. An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: Pharmacokinetics and Cellular Effects. *Molecules*. 2024; 29: 473. doi: 10.3390/molecules29020473. P



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

4. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Polizio AH, Abbate A, Toldo S, Mezzaroma E. An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: Pharmacokinetics and Cellular Effects. *Molecules*. 2024 Jan 18;29(2):473. doi: 10.3390/molecules29020473. PMID: 38257386; PMCID: PMC10818442.
5. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 26;9:1365. doi: 10.3389/fphar.2018.01365. PMID: 30534073; PMCID: PMC6275223.
6. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022; 130: 439-456. doi: 10.1111/bcpt.13710.
7. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM: Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015 Oct;172(20):4790-805. doi: 10.1111/bph.13250
8. Pertwee RG: The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008 Jan;153(2):199-215. doi: 10.1038/sj.bjp.0707442
9. Brunetti P, Lo Faro AF, Pirani F, Berretta P, Pacifici R, Pichini S, Busardò FP. Pharmacology and legal status of cannabidiol. *Ann Ist Super Sanita*. 2020 Jul-Sep;56(3):285-291.
10. Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989.
11. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci*. 2016;7 :19. doi: 10.3389/fpls.2016.00019.
12. Lowe H, Steele B, Bryant J, Toyang N, Ngwa W. Non-Cannabinoid Metabolites of Cannabis sativa L. with Therapeutic Potential. *Plants (Basel)*. 2021; 10: 400. doi: 10.3390/plants10020400.
13. Nahar L, Uddin SJ, Alam MA, Sarker SD. Extraction of naturally occurring cannabinoids: an update. *Phytochem Anal*. 2021; 32: 228-241. doi: 10.1002/pca.2987.
14. Szalata M, Dreger M, Zielińska A, Banach J, Szalata M, Wielgus K. Simple Extraction of Cannabinoids from Female Inflorescences of Hemp (*Cannabis sativa* L.). *Molecules*. 2022; 27: 5868. doi: 10.3390/molecules27185868.
15. Sainz Martinez A, Lanaridi O, Stigel K, Halbwirth H, Schnürch M, Bica-Schröder K. Extraction techniques for bioactive compounds of cannabis. *Nat Prod Rep*. 2023; 40: 676-717. doi: 10.1039/d2np00059h.
16. Herdegen T, Cascorbi I. Drug Interactions of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Cannabinoid Drugs. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Dec 8;120(49):833-840. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0223. PMID: 37874128; PMCID: PMC10824494.
17. Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, Wright S, Huestis MA. Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral delta9-tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem*. 2011 Jan;57(1):66-75. doi: 10.1373/clinchem.2010.152439. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21078841; PMCID: PMC3717338.



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

18. Zamarripa CA, Spindle TR, Surujunarain R, Weerts EM, Bansal S, Unadkat JD, Paine MF, Vandrey R. Assessment of Orally Administered Δ 9-Tetrahydrocannabinol When Co-administered With Cannabidiol on Δ 9-Tetrahydrocannabinol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e2254752. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54752. PMID: 36780161; PMCID: PMC9926328.
19. Smith SA, Le GH, Teopiz KM, Kwan ATH, Rhee TG, Ho RC, Wu J, Cao B, Ceban F, McIntyre RS. *Effects of cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol on cytochrome P450 enzymes: a systematic review*. *Drug Metab Rev*. 2024 Feb-May;56(2):164-174. doi: 10.1080/03602532.2024.2346767. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38655747
20. Leizer C., Ribnicky D., Poulev A., Dushenkov S., Raskin I. The composition of hemp seed oil and its potential as an important source of nutrition. *J. Nutraceuticals Funct. Med. Foods*. 2000;2:35–53. doi: 10.1300/J133v02n04_04.] [Callaway J.C. Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica*. 2004;140:65–72. doi: 10.1007/s10681-004-4811-6
21. Rizzo G, Storz MA, Calapai G. The Role of Hemp (*Cannabis sativa* L.) as a Functional Food in Vegetarian Nutrition. *Foods*. 2023 Sep 20;12(18):3505. doi: 10.3390/foods12183505. PMID: 37761214; PMCID: PMC10528039.
22. Burton, R.A., Andres, M., Cole, M. et al. Industrial hemp seed: from the field to value-added food ingredients. *J Cannabis Res* 4, 45 (2022). <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00156-7>
23. VanDolah HJ, Bauer BA, Mauck KF. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94: 1840-1851. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003.
24. Commission on Narcotic Drugs Report on the reconvened sixty-third session (2–4 December 2020) Economic and Social Council Official Records, 2020 Supplement No. 8A. <https://undocs.org/Home/Mobile?FinalSymbol=E%2F2020%2F28%2FAdd.1&Language=E&DeviceType=Desktop&LangRequested=False>
25. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2022.7322>
26. European Commission. Search Novel Food status Catalogue <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/novel-food-catalogue/search>
27. Sativex®. Allegato I riassunto delle caratteristiche del prodotto. Documento reso disponibile da AIFA il 06/08/2019
28. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/regulatory-science-research/benefit-risk-methodology>
29. ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190919145790/anx_145790_it.pdf
30. Foglio illustrativo: informazioni per il paziente Epidyolex 100 mg/mL soluzione orale cannabidiolo Documento reso disponibile da AIFA il 15/07/2022 https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005033_048251_Fl.pdf&sys=m0b1I3



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

31. Stöllberger C, Finsterer J. Cannabidiol's impact on drug-metabolization. *Eur J Intern Med.* 2023 Dec;118:6-13. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.029. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37541924.
32. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-24-26-april-2023>
33. [https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/gmp#:~:text=Good%20Manufacturing%20Practices%20\(GMP%2C%20also,required%20by%20the%20product%20specification](https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/gmp#:~:text=Good%20Manufacturing%20Practices%20(GMP%2C%20also,required%20by%20the%20product%20specification)
34. <https://www.aifa.gov.it/modulistica-gmp-medicinali>
35. <https://www.puracbd.it/blog/approfondimenti/cbd-dosaggio-perfetto-dellolio-e-come-trovarlo/>
36. <https://blog.enecta.it/come-gestire-dosaggio-cbd-e-trovare-quello-adatto-alle-tue-esigenze#:~:text=Considerando%20un%20olio%20di%20CBD,di%20solito%20di%20somministrazione%20assistita.>
37. <https://slowweed.ch/blogs/notizie/cbd-dosaggio-e-consigli-per-l-uso>
38. <https://www.piccololaboratorioalpino.com/2021/02/26/olio-di-cbd-come-assumerlo-e-dosaggio-personale/>
39. Nota del Ministero della Salute. Uso di canapa (*Cannabis sativa*) e cannabidiolo (CBD) in alimentazione animale. 14/05/2019. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=69386&parte=1%20&serie=null>
40. XII edizione della Farmacopea Ufficiale Italiana. DECRETO 18 giugno 2020. Aggiornamento delle Tabelle nn. 3, 4, 5 e 7 della XII edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana approvata con decreto 3 dicembre 2008 e rettifica del decreto 17 maggio 2018 recante «Aggiornamento e revisione di alcuni testi della XII edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana». (20A03622) (GU Serie Generale n.174 del 13-07-2020)
41. Decreto Ministeriale 18.11.2003 Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali (G.U. 15.1.2004, n. 11.)
42. Johnson E, Kilgore M, Babalonis S. Cannabidiol (CBD) product contamination: Quantitative analysis of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) concentrations found in commercially available CBD products. *Drug Alcohol Depend.* 2022 Aug 1;237:109522. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109522
43. Fernández N, Cappello MG, Quiroga PN. An assessment of qualitative and quantitative cannabinoids analysis in selected commercially available cannabis oils in Argentina. *Forensic Sci Int.* 2023 Aug;349:111762. doi: 10.1016/j.forsciint.2023.111762
44. Johnson E, Kilgore M, Babalonis S. Label accuracy of unregulated cannabidiol (CBD) products: measured concentration vs. label claim. *J Cannabis Res.* 2022 Jun 6;4(1):28. doi: 10.1186/s42238-022-00140-1.
45. Johnson DA, Hogan M, Marriot R, Heaney LM, Bailey SJ, Clifford T, James LJ. A comparison of advertised versus actual cannabidiol (CBD) content of oils, aqueous tinctures, e-liquids and drinks purchased in the UK. *J Cannabis Res.* 2023 Jul 13;5(1):28. doi: 10.1186/s42238-023-00183-y
46. Spindle TR, Sholler DJ, Cone EJ, Murphy TP, ElSohly M, Winecker RE, Flegel RR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Cannabinoid Content and Label Accuracy of Hemp-Derived Topical Products Available



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

- Online and at National Retail Stores. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2223019. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23019.
47. Miller OS, Elder EJ Jr, Jones KJ, Gidal BE. Analysis of cannabidiol (CBD) and THC in nonprescription consumer products: Implications for patients and practitioners. *Epilepsy Behav*. 2022 Feb;127:108514. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108514
 48. Elliott T, Gienapp AJ, Wheless JW. Dispensary Cannabidiol (CBD): Nothing to Worry About! *Child Neurol Open*. 2023 Apr 19;10:2329048X231169395. doi: 10.1177/2329048X231169395. PMID: 37101430; PMCID: PMC10123877.
 49. Franz S, Herzog J, Skopp G, Musshoff F. Will tetrahydrocannabinol be formed from cannabidiol in gastric fluid? An in vivo experiment. *Int J Legal Med*. 2023; 137: 79-87. doi: 10.1007/s00414-022-02896-w.
 50. Moussa MK, Hall MAK, Akwe J. Cannabis-Induced Acute Encephalopathy in a 94-Year-Old Woman Due to Family Administration of Cannabidiol (CBD) Products: A Case Report. *Cureus*. 2023; 15: e37927. doi: 10.7759/cureus.37927.
 51. Gidal BE, Vandrey R, Wallin C, Callan S, Sutton A, Saurer TB, Triemstra JL. Product labeling accuracy and contamination analysis of commercially available cannabidiol product samples. *Front Pharmacol*. 2024; 15: 1335441. doi: 10.3389/fphar.2024.1335441.
 52. Poklis JL, Mulder HA, Peace MR. The unexpected identification of the cannabimimetic, 5F-ADB, and dextromethorphan in commercially available cannabidiol e-liquids. *Forensic Sci Int*. 2019 Jan;294:e25-e27. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.10.019
 53. de Oliveira MC, Vides MC, Lassi DLS, Torales J, Ventriglio A, Bombana HS, Leyton V, Périco CA, Negrão AB, Malbergier A, Castaldelli-Maia JM. Toxicity of Synthetic Cannabinoids in K2/Spice: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2023 Jun 24;13(7):990. doi: 10.3390/brainsci13070990.
 54. Kuehn B. Synthetic Cannabidiol Poisoning. *JAMA*. 2018 Jun 12;319(22):2264. doi: 10.1001/jama.2018.7219]
 55. Horth RZ, Crouch B, Horowitz BZ, Prebish A, Slawson M, McNair J, Elsholz C, Gilley S, Robertson J, Risk I, Hill M, Fletcher L, Hou W, Peterson D, Adams K, Vitek D, Nakashima A, Dunn A. Notes from the Field: Acute Poisonings from a Synthetic Cannabinoid Sold as Cannabidiol - Utah, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 May 25;67(20):587-588. doi: 10.15585/mmwr.mm6720a5
 56. Rianprakaisang T, Gerona R, Hendrickson RG. Commercial cannabidiol oil contaminated with the synthetic cannabinoid AB-FUBINACA given to a pediatric patient. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020; 58: 215-216. doi: 10.1080/15563650.2019.1619758.
 57. Bass J, Linz DR. A Case of Toxicity from Cannabidiol Gummy Ingestion. *Cureus*. 2020 Apr 16;12(4):e7688. doi: 10.7759/cureus.7688. PMID: 32431968; PMCID: PMC7233499.
 58. Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). *Food Chem Toxicol*. 2023; 176:113799. doi: 10.1016/j.fct.2023.113799
 59. Calapai F, Esposito E, Ammendolia I, Mannucci C, Calapai G, Currò M, Cardia L, Chinou I. Pharmacovigilance of unlicensed cannabidiol in European countries. *Phytother Res*. 2024 Jan;38(1):74-81. doi: 10.1002/ptr.8028



CENTRO NAZIONALE
DIPENDENZE E DOPING



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

60. https://www.adrreports.eu/it/search_subst.html# . Ultimo accesso ai dati il 28/02/2024.

Roma, 14/05/2024